

Aus der Anaesthesieabteilung
(Leiter: Prof. Dr. R. Frey)
der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Brandt)

E. Osterkamp

Intravenöse Kurznarkose mit Phenoxyessigsäureamid- Derivaten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0096

Aus der Anaesthesieabteilung
(Leiter: Prof. Dr. R. Frey)
der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Brandt)

Intravenöse Kurznarkose mit Phenoxyessigsäureamid- Derivaten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz



vorgelegt von Ernst Osterkamp aus Kleve/Nrh.

Mainz · 6. Juni 1962

Dekan: Prof. Dr. med. H. B r e d t
Referent: Prof. Dr. med. R. F r e y

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Gefahren der</u> <u>Barbiturat-Narkose</u>	3
I. Atmungsdepression	3
II. Kreislaufdepression	3
III. Parasympathikomimetische Wirkungen	4
IV. Metabolische Störungen	4
C. <u>Gegenwärtiger Stand</u> <u>der intravenösen</u> <u>Kurznarkose</u>	7
D. <u>Phenoxycarbonsäureamid-</u> <u>Derivate (G 29505, Estil)</u>	10
I. Chemie	11
II. Pharmakologie und Toxikologie	13
a) Narkotische Wirkung	13
b) Analgetische Wirkung	14
c) Lokalanaesthetische Wirkung	14
d) Wirkung auf die Atmung	15
e) Kreislaufwirkung	15
f) Toxizität	17
III. Intermediärer Stoffwechsel	19

E.	<u>Eigene Untersuchungen.</u>	
	<u>insbesondere über</u>	
	<u>G 29505</u>	22
I.	Klinische Anwendung	22
	a) Injektionstechnik	23
	b) Narkoseablauf	24
	c) Dauer der narkotischen Wirksamkeit	24
	d) Herz- und Kreislaufverhalten	26
	e) Postnarkotische Erholungszeit	26
	f) Besondere Störungen im Narkoseablauf	27
	g) Venenverträglichkeit	28
	h) Anwendung zur Einleitung von Inhalationsnarkosen	29
II.	Tierexperimente	30
	a) Methodik	32
	b) Kontrollversuche	33
	c) Eigentliche Versuche	34
	d) Histologischer Befund	35
F.	<u>Ergebnisse</u>	37
G.	<u>Diskussion und</u>	
	<u>Folgerungen</u>	45
H.	<u>Zusammenfassung</u>	48
	<u>Literaturverzeichnis</u>	51

A. E i n l e i t u n g

Die ersten Versuche, Substanzen intravenös zu Narkosezwecken zu injizieren, fanden lange Zeit vor der Barbiturat-Ära statt. Bereits 1847 versuchte PIROGOFF die intravenöse Infusion von Äther im Tierexperiment. ORÉ behandelte 1878 einen Tetanus-Patienten mit intravenösen Gaben von Chloralhydrat. 1909 berichtete BURKHARDT über die erfolgreiche intravenöse Applikation von Äther und Chloroform, imgleichen Jahre BIER über die erste intravenöse Novocain-Anwendung. Auch die Untersuchungen von PECK und MELTZER aus dem Jahre 1916 über Magnesiumsulfat als Narkoticum gehören in diese Reihe. Inzwischen hatten Emil FISCHER und v. MEHRING die ersten Barbitursäurederivate synthetisiert (1903). Aber erst 1927 konnte BUMM durch intravenöse Applikation der Brom-allyl-secundärbutyl-barbitursäure (Pernocton) einen grundlegenden Fortschritt erzielen und eine Methode diskussionsreif machen, deren Siegeszug 1932 mit der Einführung der Hexobarbitursäure (Evipan) durch WEESE begann.

Heute hat sich die intravenöse Narkose - als Kurz-narkose und zur Narkoseeinleitung - in der ganzen Welt durchgesetzt. Bis zu 90% aller Narkosen an stationären Patienten werden heute intravenös eingeleitet. Aber auch in den Polikliniken und in der Ambulanz des praktischen Arztes wird die Inhalationsnarkose immer stärker von der intravenösen Narkose verdrängt. Das psychische Trauma einer intravenösen Injektion ist geringer als das der Inhalation; eine Irritation der Atemwege entfällt; die Narkose tritt rasch und ohne

eigentliche Exzitation ein; die Patienten erwachen im allgemeinen angenehm und ohne Übelkeit. Die Erfahrung hat gelehrt, daß von 100 Patienten, die einmal eine korrekte intravenöse Narkoseeinleitung erlebt haben, 99 diese Anaesthesieform bei späteren Eingriffen bevorzugen.

Für die intravenöse Narkose werden heute fast ausschließlich Barbitursäurederivate verwandt. Trotz der Tatsache, daß die Synthetisierung immer neuer, noch kürzer wirkender Verbindungen zum Aufstieg der Anaesthesie erheblich beigetragen hat, darf nicht verkannt werden, daß diese Substanzen keineswegs ideale Narkotica darstellen.

Um die heute immer lebhafter erhobene Forderung nach neuen, besseren und ungefährlicheren Stoffgruppen verständlich zu machen, soll daher im folgenden zunächst auf die Gefahren der Barbiturat-Narkose kurz eingegangen werden.

B. Gefahren der Barbiturat-Narkose

I. Atmungsdepression

Die Hauptgefahr der Barbiturat-Anwendung liegt in einer Depression der Atmung, die mitunter so weit geht, daß das Atemzentrum nicht mehr auf den physiologischen Reiz - den Anstieg des CO_2 -Spiegels im Blut - anspricht. In der Regel springen dann, durch den sekundären O_2 -Mangel gereizt, die Chemorezeptoren des Carotissinus ein und leiten die Erregung auf das Atemzentrum über. Dieser Steuermechanismus ist häufig insuffizient, insbesondere bei alten und anämischen Patienten. In diesen Fällen stellt die künstliche Sauerstoffbeatmung (nicht Sauerstoffinsufflation) die einzig adäquate Therapie dar, weshalb die intravenöse Narkose nur anaesthesiologisch geschulten Ärzten mit entsprechendem technischen Repertoire (Rubenbeutel, Intubationsbesteck usw.) vorbehalten bleiben sollte.

II. Kreislaufdepression

Neben der Atemdepression wird nach intravenöser Gabe von Barbituraten regelmäßig eine Kreislaufdepression mit Blutdruckabfall beobachtet. Dieser Effekt, der zwar ein blutsparendes Operieren erlaubt, mag an Kliniken, an denen eine wirksame Hypotonie-Bekämpfung mittels Transfusionen und Infusionen jederzeit möglich ist, zu vertreten sein. Der praktische Arzt hingegen steht dem Blutdruckabfall nach Barbituraten fast machtlos gegenüber.

Außer dem Blutdruckabfall konnte tierexperimentell eine deutliche Abschwächung der Myokardkontraktion mit verminderter Auswurfleistung des Herzens beobachtet werden (FRONĚK und PIŠA). Daher sollten Patienten mit anamnestisch bekannten Herzleiden, z.B. vorangegangenen Infarkt, klinischen Insuffizienzerscheinungen sowie dekompensierter Hypertonie, von der Barbiturat-Narkose ausgeschlossen werden.

III. Parasympathikomimetische Wirkungen

Schon frühzeitig ist die Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt worden, daß Barbiturate das Gleichgewicht des vegetativen Nervensystems zugunsten des Parasympathikus verschieben und damit zu einer vagalen Reflexsteigerung prädisponieren. Durch Druck auf Carotissinus und Bulbi, durch Manipulationen an Stimmbändern, Larynx, Lungenhilus, Mesenterium und Genitale oder durch Sphinkterdehnung bei Haemorrhoiden-Operationen können Vagusreflexe ausgelöst werden. Sie führen zu verstärkter Schleimproduktion, zu laryngealen und bronchialen Spasmen und gelegentlich sogar zum Herzstillstand.

IV. Metabolische Störungen

Während die Inhalationsnarkotica nach physikalischen Gesetzen aufgenommen und wieder abgegeben werden, müssen die Barbiturate im Organismus eine chemische Umwandlung erfahren. Ihre kurze Wirkungsdauer wurde bisher durch ihren raschen Abbau in der Leber erklärt.

Durch die Untersuchungen BRODIEs wissen wir, daß dieser Abbau sich auf viele Stunden verteilt, da die Abbaugeschwindigkeit nur 10 - 15%/h beträgt. Das schnelle Erwachen nach kurzwirkenden Barbituraten ist nicht das Ergebnis einer Biotransformation, sondern einer Ablagerung im Fettgewebe. Diese erfolgt bei den kurzwirkenden Barbituraten wegen ihrer besseren Lipoidlöslichkeit schneller als bei den langwirkenden. Der langsame Abbau erklärt einerseits die Kumulationsneigung, andererseits die manchmal zu beobachtenden längeren depressorischen Nachwirkungen. Nach SOEHRING wird die volle Reaktionsfähigkeit nach Barbiturat-Gaben erst nach Stunden oder Tagen wieder erreicht. Die enzephalographischen Veränderungen, die von den Barbituraten produziert werden, können bei Patienten, die einen äußerlich normalen Aspekt bieten, während mehrerer Tage fortbestehen (BRAZIER, MEERLOO). Nicht selten wird während der Aufwachphase eine erneute Vertiefung des Schlafes beobachtet (sog. "Rebound-Phänomen"). Diese Erscheinung deutet darauf hin, daß der Plasmaspiegel vorübergehend wieder überschwellige Werte erreichen kann (CATTANEO). Bekanntlich ist in Fällen von Hypometabolismus (Schock, Kachexie, Hypothyreose, Leber- und Niereninsuffizienz, Senium) die Desintoxikation der Barbiturate besonders verlangsamt, d.h., die postnarkotische Somnolenz verlängert.

Darüberhinaus sind die Barbiturate für gewisse Organe toxisch; insbesondere Komplikationen seitens der Leber nehmen nach wiederholter Applikation mittlerer Dosen rapide zu, wenn gleichzeitig eine Hypoxie besteht.

Schließlich lenkte J.M.Jouany 1959 auf dem "Congrès d'Agressologie" erstmals die Aufmerksamkeit auf die Kohlehydratstoffwechselstörung, die von den Thio-barbituraten ausgelöst wird und durch anaerobe Glykolyse und Neoglucogenese eine erhebliche Vermehrung der Milch- und Brenztraubensäure sowie der Ketokörper hervorruft.

C. Gegenwärtiger Stand der intravenösen Narkose

Die Forderungen an ein ideales Kurznarkoticum gehen teilweise über diejenigen hinaus, die an ein Anaestheticum für langdauernde Narkosen zu stellen sind. Da Kurznarkosen vorwiegend bei Ambulanten und Frischverletzten durchgeführt werden müssen, fehlt die Möglichkeit einer ausgiebigen Anaesthesievorbereitung. Obwohl die Patienten meist nicht nüchtern sind, keine Prämedikation haben und sich mitunter noch im Schockzustand befinden, läßt sich ein sofortiger Eingriff häufig nicht umgehen. Andererseits soll bei Bagatellverletzungen kurze Zeit nach der Narkose die volle Straßen- und Arbeitsfähigkeit wieder hergestellt sein.

Ein der besonderen Situation des ambulanten Patienten angepaßtes Narkoticum müßte demnach folgende Forderungen erfüllen:

1. Rascher, reibungsloser Wirkungseintritt -
kurze Wirkungsdauer -
baldige Straßenfähigkeit.
2. Einfache, zeitsparende und für den Patienten angenehme Applikation.
3. Keine störenden Nebenwirkungen auf Kreislauf, Atmung und Stoffwechselfunktionen.
4. Ausreichende Analgesie und Muskeler schlaffung.
5. Zuverlässige Steuerbarkeit und größtmögliche narkotische Breite.
6. Geringe Toxizität (das Narkoticum soll völlig aus dem Körper ausgeschieden werden, ohne ihn durch Abbauprozesse zu belasten).

7. Kurze postnarkotische Erholungszeit ohne Übelkeit und Erbrechen.

Prüfen wir die gebräuchlichen Barbiturat-Narkotica an Hand dieser Kriterien, so müssen wir feststellen, daß sie keineswegs allen Forderungen gerecht werden. Gegenüber den Inhalationsnarkotica erfreuen sie sich zwar bei den Patienten größter Beliebtheit. Die Einleitung der Narkose ist bestechend einfach und elegant. Aber die Gefahren, auf die im vorigen Kapitel hingewiesen wurde, sind wesentlich größer als die der Inhalationsanaesthesie. Ein Grund mehr, die Durchführung intravenöser Narkosen nur kompetenten Ärzten zu überlassen. Nach R.FREY starben in den letzten 20 Jahren in Großbritannien, dem Land mit der exaktesten Mortalitätsstatistik der Welt, etwa 100 Menschen jährlich an Narkosezwischenfällen, davon die Hälfte durch sog. "Kurznaarkosen" bei kleinen Eingriffen. Nichts beweist eindeutiger als diese Zahl, daß es zwar eine "kleine" Chirurgie, aber keine risikolose "kleine" Anaesthesie gibt.

Die Hoffnung, durch weitere strukturelle Veränderungen des Barbitursäuremoleküls das Problem der intravenösen Narkose lösen zu können, hat sich nicht erfüllt. Der Kampf der Industrie um die Vorherrschaft dieses oder jenes "idealen" Barbitursäureabkömmlings ist verständlich, aber müßig. Ein so erfahrener Kenner der Materie wie DUNDEE gibt zu, daß die Substitutionskombinationen am Barbitursäurekern nahezu erschöpft und grundlegende Verbesserungen in dieser Richtung nicht mehr zu erwarten sind ("Jedes Barbiturat ist ein Kind der gleichen Mutter").

Das dringende Bedürfnis nach narkotisch wirksamen Substanzen, denen die Nachteile der Barbiturate (Atmungsdepression, Kreislaufdepression, Reflexübererregbarkeit im Hals-Kopf-Bereich, relativ lange Nachschlafzeit) nicht anhaften, hat in den letzten Jahren zur Entwicklung und Erprobung einer Reihe grundsätzlich neuer Stoffklassen (Steroide, Dioxopiperidine, Dioxothiazine, Chloräthiazol, Phenoxyessigsäureamide u.a.) geführt. Unter ihnen kommt den Phenoxyessigsäureamid-Derivaten besondere Bedeutung für poliklinische Eingriffe zu.

D. Phenoxyessigsäureamid -
Derivate
(G 29505, Estil^R)

Die Brauchbarkeit der Phenoxyessigsäureamid-Derivate für die intravenöse Kurznarkose wurde vor etwa 5 Jahren erkannt. Die ersten klinischen Untersuchungen haben FREY und HERRMANN, HENSCHER und JUST sowie FEURSTEIN mit dem Versuchspräparat G 29505 (Fa. Geigy A.G., Basel) durchgeführt, nachdem die pharmakologische Bearbeitung durch THUILLIER und DOMENJOZ sowie PULVER vorangegangen war. Auf Grund der günstigen Erfahrungen beschäftigte man sich auch in anderen Ländern, insbesondere in Frankreich (BOUREAU, DELAY, DELIGNE, HUGUENARD u.a.) und England (DUNDEE, SWERDLOW u.a.) mit der klinischen Erprobung der neuen Substanz. Aus Japan, wo sie seit 1958 als Eunal im Handel ist, liegt ein ausführlicher Erfahrungsbericht von NISHIMURA vor.

Obwohl alle Untersucher über die Vorzüge des neuen Mittels einig sind, wird immer wieder seine schlechte Venenverträglichkeit hervorgehoben. In einem hohen Prozentsatz mußten Phlebothrombosen und Thrombophlebitiden in Kauf genommen werden, sodaß die Einführung des Präparates in den Handel noch nicht gerechtfertigt erschien.

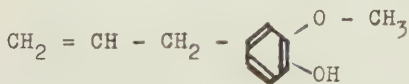
Die Schwierigkeit besteht darin, daß die Substanz schlecht wasserlöslich ist und konzentrierte Lösungsvermittler zugesetzt werden müssen, um eine injizierbare Form zu erhalten. Offenbar waren die bisher

benutzten Lösungsvermittler die Hauptursache für die Venenirritationen. Das Kernproblem der weiteren pharmakologischen Forschung bestand also darin, einen lokal und allgemein gut verträglichen Lösungsvermittler zu finden.

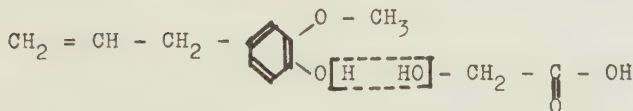
Vor etwa einem Jahr wurde die Substanz in neuer Lösung als Versuchspräparat RR 53, später Estil^R (Fa. Dr. Rudolf Reiss, Chemische Werke, Berlin) zur klinischen Prüfung freigegeben. Inzwischen haben JUST, PFLÜGER, HUTSCHENREUTER, KITTEL u.a. über ihre ersten Erfahrungen mit der neuen Lösungsform berichtet.

I. Chemie

Von den zahlreichen, systematisch untersuchten Phenoxyessigsäure-Derivaten hat sich das N,N-Diäthylamid der 2-Methoxy-4-allyl-phenoxyessigsäure als besonders geeignet erwiesen. Es kann als Abkömmling des Eugenols aufgefaßt werden.

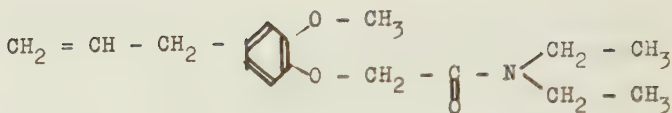


Eugenol



Eugenol-Glykolsäure

= 2-Methoxy-4-allyl-phenoxyessigsäure



G 29505 / R 53

= 2-Methoxy-4-allyl-phenoxyessigsäure-
N,N-diäthylamid

Die Substanz ist farb- und geruchlos, von bitterem Geschmack, und zeigt selbst in geringen Konzentrationen beim Auftragen auf die Zunge eine deutliche lokalanaesthetische Wirkung. Der Siedepunkt liegt bei 140 - 142° C, der Brechungsindex beträgt $n_D^{20} = 1,5323$. Die ölartige Verbindung ist in Wasser praktisch unlöslich, mit den meisten organischen Lösungsmitteln dagegen gut mischbar. Mit Hilfe verschiedener Lösungsvermittler lassen sich injizierbare und sterilisierbare wässrige Lösungen herstellen. So ist die Substanz z.B. zu 30 Vol.-% in 25%iger Na-benzoat-Lösung, zu 12 Vol.-% in 15%iger Na-salicylat-Lösung und zu 12 Vol.-% in 60%igem wässrigen Propylenglykol löslich.

Die Präparate G 29505 und RR 53 (Estil^R) unterscheiden sich nur durch die Art des Lösungsmittels. Für G 29505 wird entweder ein Gemisch von 40%igem Propylenglykol und 7%igem Na-benzoat oder Lecithin als Emulgator verwendet, für RR 53 die 10%ige Lösung des Na-Salzes der α -Naphthylessigsäure. Die α -Naphthylessigsäure wurde pharmakologisch eingehend von HÖLLER, LINDNER und STOCKLASKA bearbeitet. Klinisch-experimentelle Untersuchungen (als Cholereticum) liegen von HITZENBERGER und KLEIN vor. Dabei war die orale Verträglichkeit auch bei hoher Dosierung gut. Bei intravasaler Applikation zeigt die α -Naphthylessigsäure jedoch einen deutlichen hämolytischen Effekt. Bringt man

den Lösungsvermittler mit Citratblut zusammen, so sind nach einer Kontaktdauer von nur 2 min intakte Erythrozyten im Sediment mikroskopisch nicht mehr nachweisbar, während die photometrische Untersuchung des überstehenden Blutplasmas quantitativ freies Hämoglobin ergibt.

II. Pharmakologie und Toxikologie

a) Narkotische Wirkung

Während auf Grund klinischer Untersuchungen am Menschen 3 - 5 mg/kg Körpergewicht eine mehrere Minuten anhaltende Narkose hervorrufen, sind hierzu am Tier, an dem nur Reaktionen auf Reize, z.B. die Stellreflexe, als Kriterium der Wirkung dienen, höhere Dosen erforderlich. 10 mg/kg, weißen Mäusen innerhalb von 5 sec in die Schwanzvene injiziert, führen noch nicht zum Erlöschen der Stell- und Lagereflexe. Die Tiere sind eher erregt und desorientiert. Erst nach Injektion der doppelten Dosis wird Seiten- und Rückenlage für 2 - 3 min ertragen. Nach 40 mg/kg vergehen 4 - 6 min bis zu den ersten erfolgreichen Lagekorrekturversuchen. 60 mg/kg sind für einen Teil der Tiere

Species	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Wirkungseintritt	Schlafdauer (sec)
Maus	15	sofort	10 ± 4
Ratte	15	"	7 ± 4
Kaninchen	10	"	10 ± 4
Katze	8	"	12 ± 5
Taube	4	"	6 ± 3
Mensch	3	nach 10 sec	3 ± 2

Tabelle 1

Kleinste hypnotische Dosis von 2-Methoxy-4-allylphenoxyessigsäure-N,N-diäthylamid bei intravenöser Applikation

tödlich. Bei Ratten beträgt die kleinste hypnotische Dosis 15 mg/kg, bei Kaninchen 10 mg/kg, bei Katzen 8 mg/kg und bei Tauben 4 mg/kg Körpergewicht (Tabelle 1). Bei Fischen genügen bereits die in Wasser löslichen geringen Mengen der Verbindung, um einwandfreie narkotische Wirkungen hervorzurufen. *Carassius auratus* Linné wird nach einer Verweildauer von 5 min in Konzentrationen von 1:10000 bewegungslos, reagiert nicht mehr auf Reize und läßt sich ohne Abwehr mit der Hand ergreifen. Dieser Effekt ist nach Umsetzen in frisches Wasser innerhalb von 30 min völlig reversibel.

b) Analgetische Wirkung

Schon bei der ersten pharmakologischen Bearbeitung konnten THUILLIER und DOMENJOZ feststellen, daß die Substanz in narkotisch wirksamen Dosen die Schmerzempfindung ausschaltet. Im Gegensatz zu RAPP, der am Menschen im Hardy-Wolff-Test keine analgetische Wirkung fand, haben neuere Untersuchungen von DUNDEE und MOORE (mittels Druck unterschiedlicher Stärke gegen die vordere Tibiakante) die pharmakologischen Befunde bestätigt. Demnach unterscheidet sich die Substanz grundlegend von Thiopental, das die Schmerzempfindung eher steigert.

c) Lokalanaesthetische Wirkung

Wird die Verbindung in öliger Lösung auf die Kaninchen-Cornea aufgetragen, so läßt sich nach der Methode von REGNIER (maschinell wiederholte

Berührung der Cornea mit einer Borste und Bestimmung der für den Lidschluß erforderlichen Anzahl von Einzelreizen) eine deutliche lokal-anaesthetische Wirkung nachweisen, die ungefähr 20 min anhält. Mit höheren Konzentrationen kann eine wesentlich intensivere und länger dauernde Anaesthesie erzielt werden, die indes bereits von sichtbaren Reizwirkungen auf das Corneae-pithel begleitet ist.

d) Wirkung auf die Atmung

Kleine Dosen des Narkoticums (10 - 20 mg/kg i.v.) verursachen bei Mäusen eine kurzdauernde Tachypnoe. Größere Dosen (20 - 40 mg/kg) führen primär zu einer Apnoe, die bis zu 30 sec anhalten kann und der sekundär eine verlangsamte und vertiefte Atmung folgt. Nach tödlichen Dosen kommt es im Anschluß an die Apnoe vorübergehend zur Schnappatmung und schließlich zum Atemstillstand.

e) Kreislaufwirkung

Injiziert man Katzen in einer Grundnarkose (130 mg/kg Chloralose oral) den in α -Naphthyl-essigsäure gelösten Wirkstoff in der kleinsten, hypnotisch wirksamen Konzentration (10 mg/kg) in die Vena femoralis, so kommt es nach 10 - 20 sec zu einer kurzdauernden Senkung des mittleren Blutdruckniveaus um etwa 10%. Dieser Blutdruckabfall läßt sich weder durch Atropin noch durch Antihistaminica verhindern. Nach höheren Dosen (20 - 30 mg/kg) sinkt der Blutdruck allerdings

so stark ab, daß es zum Zusammenbruch des Kreislaufs und zum Exitus des Tieres kommt. Die Injektion des Lösungsmittels allein war wirkungslos.

Die Kreislaufanalyse nach BROEMSER und RANKE ergibt zum Zeitpunkt der stärksten Blutdrucksenkung (20 sec nach der Injektion) einen Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes auf etwa 50% und eine deutliche Vergrößerung des Herzschlagvolumens (+ 25%). Durch gleichzeitige Steigerung der Herzfrequenz kommt es zu einer beträchtlichen Zunahme des Herzminutenvolumens (+ 50%). Diese Reaktion entspricht einer Kreislaufsituation, wie sie dem sog. "Entspannungskollaps" im Sinne von DUESBERG und SCHROEDER zugrunde liegt.

Am Menschen kamen wir mit Hilfe der neuen elektrobاليستographischen Methode der Kreislaufanalyse zu ähnlichen Resultaten (EGER et al.). Bei 9 von 10 untersuchten Freiwilligen sank der periphere Widerstand unmittelbar nach der Injektion für etwa 1 min ab, während gleichzeitig das Herzminutenvolumen entsprechend zunahm, sodaß kein wesentlicher Blutdruckabfall zu beobachten war. Die Steigerung des Herzminutenvolumens erreichte bei einigen Versuchspersonen das Doppelte des Ausgangswertes; lediglich bei einer Versuchsperson blieben die Kreislaufwerte unverändert. Die Steigerung des Herzzeitvolumens war nicht durch die Hyperventilation bedingt; denn sie blieb aus, wenn man die wache Versuchsperson absichtlich hyperventilieren ließ.

Diese Ergebnisse sind von besonderem praktischen Interesse. Denn die Kreislaufwirkungen von

Phenoxyessigsäurediäthylamid sind entgegengesetzt den Kreislaufveränderungen, die durch Barbiturat-Narkosen bewirkt werden. Barbiturate erhöhen nämlich den peripheren Widerstand beträchtlich, sodaß eine Erschwerung der Herzarbeit mit deutlicher Senkung des Herzminutenvolumens resultiert.

f) Toxizität

1. Lösungsvermittler

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, ist das Lösungsmittel des RR 53 giftiger als das Lösungsmittel für G 29505. Im ersten Fall beträgt die LD 50 7,1 ml/kg, im zweiten Fall ist sie größer als 16 ml/kg.

	Maus	Ratte
Lösungsmittel G 29505 (40% Propylenglykol u. 7% Na-benzoat)	16	-
Lösungsmittel RR 53 (10% α -Naphthyl- essigsäure)	7,1 (5,6- 9,1)	-
G 29505	53 (44 -64)	39 (32 - 46)
RR 53	56 (47 -72)	43 (39 - 48)

Tabelle 2

Toxizität von G 29505, RR 53 und deren Lösungsmittel an weißen Mäusen und Ratten (nach HOLTZ). LD 50 in ml/kg Körpergewicht bei intravenöser Injektion (3 sec pro dosi) in die Schwanzvene. Die Zahlen in Klammern geben die Streuung der Ergebnisse an.

Die genaue Bestimmung der LD 50 für das Lösungsmittel des G 29505 war an Mäusen nicht möglich, da die maximal injizierbare Dosis von 0,4 ml

überlebt wurde. Nach dieser hohen Dosierung waren die Tiere etwas taumelig, erholten sich aber im Verlauf einer halben Stunde. Hohe, subletale Dosen von α -Naphthyllessigsäure (z.B. 6 ml/kg) verursachten wenige Sekunden nach der intravenösen Injektion starke motorische Erregung und Desorientiertheit. Wenige Minuten später kam es zu Paresen der Hinterextremitäten und zum Auftreten des Straub'schen Schwanzphänomens. Nach tödlichen Dosen treten Streckkrämpfe auf; mitunter entwickelt sich ein Lungenödem.

2. Wirkstoff

Obwohl das Lösungsmittel des RR 53 giftiger ist als das Lösungsmittel des G 29505, ist die LD 50 der beiden Präparate RR 53 und G 29505 für Mäuse etwa gleich groß (56 bzw. 53 mg/kg i.v.). Ratten sind etwas empfindlicher als Mäuse; beide Präparate sind aber auch für diese Tierart etwa gleich giftig (LD 50 = 43 bzw. 39 mg/kg i.v.). Nimmt man 15 mg/kg als narkotisch wirksame Minimaldosis für Mäuse an, so liegen erst 3 - 4fach höhere Dosen (47 - 72 mg/kg) im Wahrscheinlichkeitsbereich der LD 50 (vgl. Tabelle 2). Die therapeutische Wirkungsbreite beträgt demnach 3 - 4.

3. Bedeutung der Injektionsgeschwindigkeit

Sowohl die pharmakologischen Wirkungen (Narkosedauer) als auch die Toxizität hängen maßgeblich von der Injektionsgeschwindigkeit ab. Während bei Mäusen 80 mg/kg, innerhalb 5 sec intravenös injiziert, absolut tödlich sind, wird die gleiche

Dosis bei langsamer Injektion (30 sec) überlebt. Andererseits können schon 40 mg/kg tödlich sein, wenn man sie innerhalb 1 sec intravenös injiziert.

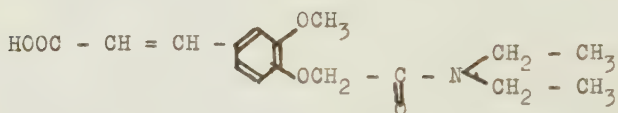
4. Giftwirkung bei chronischer Verabreichung

Eine Gruppe von 15 Ratten erhielt 6 Wochen lang täglich eine subcutane Injektion des Narkoticums. Bei 10 Tieren wurden täglich 100 mg/kg, bei 5 weiteren Tieren täglich 200 mg/kg verabfolgt. Sämtliche Tiere überlebten die Versuchsdauer ohne erkennbare Schäden. Eine gleichartige Untersuchung wurde an Kaninchen durchgeführt, denen 6 Wochen lang täglich 100 mg/kg subcutan injiziert wurden, ohne daß eine Beeinträchtigung des Verhaltens oder der Gewichtsentwicklung festgestellt werden konnte. Die histologische Untersuchung von Leber, Milz und Nieren am Ende der chronischen Toxizitätsversuche ergab normale Organbefunde.

III. Intermediärer Stoffwechsel

PULVER, der für seine Untersuchungen über die Verteilung, den Abbau und die Ausscheidung von 2-Methoxy-4-allyl- phenoxyessigsäure-N,N-diäthyl-ämid eine Methode entwickeln konnte, die den quantitativen Nachweis des Präparates sowie seiner Stoffwechselprodukte im Blut und in den Geweben

gestattet, stellte fest, daß die Verbindung mit außerordentlich hoher Geschwindigkeit fermentativ abgebaut wird. Unter Erhaltung der Säureamid-Gruppierung entstehen Metabolite mit den Eigenschaften von Karbonsäuren, sodaß ein oxydativer Abbau der Allylseitenkette angenommen werden muß. Die Zwischenstufen dieses Abbaus konnten bisher nicht erfaßt werden. Der Metabolit zeigt nur eine sehr geringe Toxizität und ist narkotisch unwirksam.



3-Methoxy-4-(N,N-diäthylcarbamido-)methoxy-
zimsäure
= Hauptmetabolit von 2-Methoxy-4-allyl-phenoxy-
essigsäure-N,N-diäthylamid

Unmittelbar nach intravenöser Verabreichung treten im Blut meßbare Konzentrationen des Narkoticums auf, die jedoch wieder rasch absinken, da das Präparat entsprechend seinen physikalischen Eigenschaften in die fett- und lipoidreichen Organe abwandert, während der wasserlösliche Metabolit in der wässrigen Phase verbleibt. Aus Gehirn und Rückenmark wird das Narkoticum rasch wieder in den Kreislauf abgegeben; die Fettdepots dagegen erschöpfen sich wegen ihrer schlechteren Durchblutung wesentlich langsamer. Die Einlagerung des unveränderten Präparates in das Körperfett erklärt nur zum geringen Teil die Kürze der Narkose. Die Konzentration im Fettgewebe ist zum Zeitpunkt des Erwachens noch sehr gering und erreicht ihren

Höchstwert erst längere Zeit nach Beendigung der Narkose. Es steht somit fest, daß das Narkoticum in erster Linie durch den rasch verlaufenden intermediären Abbau inaktiviert wird. Dieser Prozeß verläuft so schnell, daß das erst nach dem Erwachen in das Blut zurückdiffundierende Narkoticum kontinuierlich abgebaut wird, sodaß meßbare oder hypnotisch wirksame Blutkonzentrationen nie erreicht werden. Der Metabolit bleibt dagegen noch während Stunden nachweisbar. Seine völlige Ausscheidung im Urin - die einzige Form, in der das Narkoticum eliminiert wird - beansprucht mehrere Tage.

Die Einlagerung des Narkoticums in die Fettdepots erklärt auch die Tatsache, daß bei wiederholter Verabreichung hoher Dosen in kurzen Intervallen eine - allerdings geringe - Kumulation der Wirkung und Wirkungsdauer eintritt.

E. Eigene Untersuchungen,
insbesondere über G 29505

I. Klinische Anwendung

Seit Ende 1960 verwandten wir in der Anaesthesieabteilung der Universitätskliniken Mainz Phenoxyessigsäurediäthylamid bei einer Reihe von ambulanten und stationären Patienten. Das Präparat lag unter der Prüfbezeichnung G 29505 (Fa. J.R. Geigy A.G., Basel) als 5%ige Emulsion in 2 verschiedenen Chargen (R 1755 und R 2041) vor.

Die Emulsion setzte sich folgendermaßen zusammen:

Acidi 2-methoxy-4-allyl-phenoxyacetic	
N,N-diaethylamidum	0.5
Glycosum	0.5
Emulgatores	q.s.
Aqua dest.	ad 10.0

Bei der ersten Hälfte der geprüften Fälle wurde die alte Emulsionsform, bei der zweiten Hälfte die neue verwendet. Das Präparat wurde bei poliklinischen Eingriffen von entsprechend kurzer Dauer als alleiniges Narkoticum gegeben (21 Fälle). Bei länger dauernden Operationen wurde es zur Narkoseeinleitung benutzt (29 Fälle). Die Altersverteilung lag zwischen 18 und 74 Jahren. Die Dosis betrug 250 - 1000 mg. Bei 33 Patienten gaben wir die routinemäßige Prämedikation von Dolantin und Atropin.

Bei der Prüfung beachteten wir insbesondere die Venenverträglichkeit, die Dauer der narko-

tischen Wirksamkeit und der postnarkotischen Erholungszeit, den Einfluß auf Atmung, Blutdruck und Puls sowie etwaige Störungen im Narkoseablauf.

a) Injektionstechnik

Zur Vermeidung von Gefäßirritationen ist eine sorgfältige Injektionstechnik gerade bei den Phenoxyessigsäureamid-Derivaten oberstes Gebot. Um eine versehentliche intraarterielle Injektion mit ihren deletären Folgen auf jeden Fall zu vermeiden, wurde grundsätzlich eine der oberflächlichen Venen des Unterarms oder Handrückens aufgesucht. Zur Punktion wurde eine scharfe, kurzgeschliffene Kanüle von größtmöglichem Lumen (Nr. 1 - 2) verwendet. Besonderer Wert wurde auf genaue Lage der Kanüle gelegt: Neben der üblichen Aspiration von Blut führten wir eine Probeinjektion von einigen ml physiologischer Kochsalzlösung durch. Nach erfolgter Injektion des Narkoticums wurde die Kanüle sogleich entfernt und auf die Injektionsstelle ein Druckverband angelegt, um einen Austritt von Blut ins Gewebe zu verhindern. Waren zur Unterhaltung der Narkose Nachinjektionen oder Injektionen von Barbiturat erforderlich, wurde eine andere Vene punktiert. Um die Wirkungszeit maximal auszunutzen, wurde mit der Injektion erst begonnen, wenn der Operateur zum Eingriff bereit war. Zur Einleitung der Narkose wurden 300 mg innerhalb von 10 sec injiziert. Zur Verlängerung der Narkose wurde jeweils die halbe Initialdosis nachgespritzt.

Unmittelbar nach Beginn des Hyperventilationsstadiums (s. unten), also etwa 10 sec nach der Injektion, konnte der chirurgische Eingriff vorgenommen werden.

b) Narkoseablauf

Die G 29505 - Narkose zeichnete sich durch einen typischen Verlauf aus:

Etwa 10 sec nach der Injektion trat nahezu schlagartig der Bewußtseinsverlust ein. Gleichzeitig setzte eine starke, bis zu 20 sec andauernde Hyperventilation ein. Dabei stieg das Atemvolumen durch Zunahme der Atemamplitude (bei gleichbleibender oder steigender Atemfrequenz) auf das 2 - 3fache des Ruhewertes an. Nach einer gelegentlich zu beobachtenden, kurzfristigen Hyperventilationsapnoe - infolge vermehrten Abrauchens von CO_2 , also einer Hypokapnie - war die Atmung für den weiteren Verlauf der Narkose normal. Das Aussehen der Patienten war während der ganzen Narkose frisch und rosig; auch bei bloßer Luftatmung wurde nie die geringste Cyanose gesehen. Die Pupillen zeigten die für die einzelnen Narkosestadien charakteristischen Veränderungen.

c) Dauer der narkotischen Wirksamkeit

Bei einer Dosierung von durchschnittlich 5 mg/kg Körpergewicht schwankte die Schlafdauer zwischen 3 und 5 min. Völlige Analgesie (entsprechend dem Stadium III/1-2 nach Guedel) bestand meist nur 1 - 2 min. Die Muskelentspannung war nicht

so gut wie in einer Äthernarkose, aber intensiver als nach Injektion äquivalenter Barbituratdosen. Besonders glatt gelang die Reposition von Schulterluxationen (Tabelle 3).

	Anzahl der Fälle	ausreichende Narkose
Incision von Abscessen	9	2
Reposition von Luxationen (meist Schulter)	5	5
Reposition von Frakturen (meist Radius)	5	3
Sonstige Kurzeingriffe	2	2

Tabelle 3
Art der ambulanten Eingriffe

Auch bei rascher Reposition von Frakturen reichte die Narkose und Entspannung für die Reposition im allgemeinen aus. Bei der anschließenden Gipsanlegung traten jedoch Abwehrbewegungen auf, die noch äußerst unerwünscht sind, die sie zum Abgleiten der Fragmente führen können. In mehreren derartigen Fällen waren Nachinjektionen erforderlich. Auch bei Incisionen, die meist mit einer Ausräumung der Absceßhöhle, Drainage usw. verbunden sind, reicht die Initialdosis im allgemeinen nicht aus. Auf die Verwendung kurzwirkender Muskelrelaxantien bei schwierigeren Repositionen haben wir bewußt verzichtet, da gerade ambulante Patienten danach oft tagelang an einem Muskelkater leiden, den sie beschwerlicher finden als früher die Nachwirkungen einer Äthernarkose.

d) Herz- und Kreislaufverhalten

Während des gesamten Narkoseablaufes zeigten die Puls- und Blutdruckwerte keine signifikante Änderung, lediglich auf der Höhe der Hyperventilation kam es zu einem geringen Blutdruckanstieg.

e) Postnarkotische Erholungszeit

Bei einmaliger Injektion von durchschnittlich 5 mg/kg Körpergewicht erfolgte das Erwachen nach 3 - 5 min nahezu schlagartig. Innerhalb kürzester Zeit waren die Patienten voll ansprechbar und örtlich wie zeitlich orientiert. Vom Öffnen der Augen bis zum selbständigen Aufstehen und Ankleiden vergingen noch höchstens 3 min. Die Stimmungslage war eher euphorisch. Gelegentlich wurde ein leichtes Schwindelgefühl angegeben. 2 Patienten klagten im Anschluß an die Narkose über Übelkeit, einer erbrach 2 Stunden nach der Anaesthesie. Alle übrigen Patienten empfanden die Narkose subjektiv als angenehm.

In jenen Fällen, in denen durch Nachinjektionen eine Gesamtdosis von 600 mg überschritten wurde, trat die Ansprechbarkeit wesentlich später auf (13, 18 und 19 min nach der letzten Injektion). Auch die Wiedererlangung der physischen und psychischen Aktivität verzögerte sich erheblich, sodaß bei diesen Kranken ein der Barbiturat-Narkose ähnlicher Verlauf zu beobachten war.

Bis auf jene Fälle, bei denen durch Nachinjektionen ein verlängerter Nachschlaf bewirkt wurde, konnten die Patienten schon wenige Minuten nach Beendigung des Eingriffes mit dem Krankenwagen nach Hause transportiert werden. Fußgänger wurden aus Sicherheitsgründen erst nach einer Wartezeit von einer halben Stunde und nur in Begleitung aus der Klinik entlassen.

Um zu einer objektiven Beurteilung der Straßenfähigkeit zu gelangen, führten wir bei einer Reihe von Patienten Rechen- und Schreibteste durch, die ein sehr brauchbares Kriterium für die Reaktionslage darstellen, worauf auch HORATZ hingewiesen hat. Bei allen Testpersonen waren spätestens 5 min nach dem Erwachen die Leistungen normal.

f) Besondere Störungen im Narkoseablauf

Die häufigsten Störungen im Verlauf der G 29505-Narkose waren durch starke Exzitation (6 Fälle) bedingt. 3 Patienten erbrachen während der Exzitation. Bei einem Patienten kam es - wohl infolge Speichelaspiration während der Hyperventilationsphase - zu einem schweren Laryngospasmus. Leichtere Hustenanfälle waren mehrmals zu beobachten. In 2 Fällen trat ein erheblicher Singultus auf. Bei einem Patienten mit einer Epilepsie-Anamnese kam es wenige Minuten nach dem Erwachen zu einem - wenn auch leichten - epileptischen Anfall.

g) Venenverträglichkeit

Unser Hauptaugenmerk richteten wir auf die Venenverträglichkeit. Hier ergab sich ein deutlicher Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Gruppe, was eine Abhängigkeit der Venenverträglichkeit von der Emulsionsform vermuten läßt (Tabelle 4).

	Anzahl der Fälle	Venenirritationen	
		lokale Reizung	fortgeleitete Thrombophlebi- tiden
G 295o5 / R 1755	25	6	3
G 295o5 / R 2041	25	4	-

Tabelle 4
Venenverträglichkeit von G 295o5
in Abhängigkeit von der Emulsionsform

Während bei insgesamt 50 Patienten 13mal Venenirritationen (davon 3mal erhebliche im Sinne einer Thrombophlebitis) auftraten, fielen allein 9 auf die erste Gruppe (alte Emulsion). In der zweiten Gruppe wurde nur 4mal eine leichte Verhärtung und Schmerzhaftigkeit der punktierten Handrückenvene beobachtet. Die leichten Irritationen verschwanden in der Regel nach 5 - 6 Tagen ohne Behandlung. Bei den 3 schweren Fällen von Thrombophlebitis nahm die Behandlung den üblichen Zeitraum von 8 - 10 Tagen in Anspruch. Komplikationen ergaben sich daraus nicht. Interessanterweise konnten bei den gleichen Patienten nach Thiopental (in 2,5%iger Lösung), so weit dies zur Fortsetzung der Narkose zusätzlich an anderer Stelle injiziert wurde, keine Venenirritationen festgestellt werden.

h) Anwendung zur Einleitung von Inhalationsnarkosen

Obwohl die Kurznarkose die eigentliche Domäne von Phenoxyessigsäurediäthylamid darstellt, versuchten wir das Präparat bei 29 stationären Fällen zur Einleitung einer Inhalationsnarkose. Nach Abklingen der G 29505-Wirkung wurde gewöhnlich Barbiturat an anderer Stelle nachinjiziert und die Narkose mit Lachgas - Halothan - Sauerstoff unterhalten. In anderen Fällen wurde mit Succinylcholin die endotracheale Intubation durchgeführt. Antagonismen oder Unverträglichkeitserscheinungen wurden bei Kombination mit Barbituraten, Relaxantien, Lachgas oder Halothan nicht beobachtet.

II. Tierexperimente

Gleichzeitig mit der klinischen Prüfung von G 29505 wurden tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt, die Auskunft über die Gefäßverträglichkeit der Substanz geben sollten. In parallelen Reihen wurde zu klären versucht, ob das Narkoticum selbst Gefäßwandläsionen verursacht oder ob das Lösungsmittel bzw. die Emulgatoren hierfür verantwortlich sind. Zum Vergleich wurde ein Thiobarbiturat (Thiopental) herangezogen, von dem bekannt ist, daß es nicht nur schwerste Durchblutungsstörungen und Nekrosen bei intraarterieller Injektion verursacht, sondern auch schon bei intravenöser Gabe Venenwandschädigungen hervorruft, die seine Anwendung in höherer Konzentration verbieten.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen zeigt, daß bei intraarterieller Injektion schon die Emulgatoren des G 29505 Schäden verursachen, die denen nach Thiopental gleichzusetzen sind. Die Gefäßtoxizität der wirkstoffhaltigen Emulsion übertrifft dagegen bei weitem die der Emulgatoren und die von Thiopental (Abb. 1 und 2).

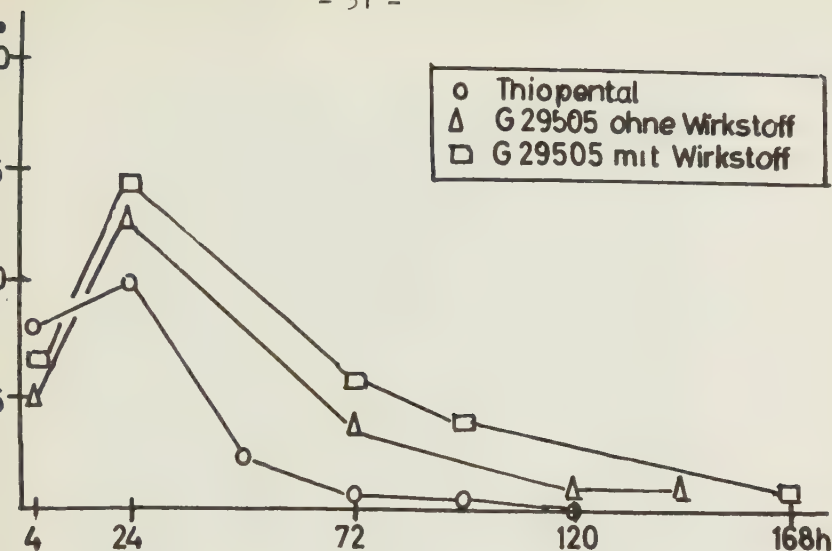


Abb. 1

Ödembildung nach Injektion von Thiopental und G 29505 (2,5 mg/kg 2,5%ig) in die Art. femoralis bei der Ratte. Abscisse: Zeit (h), Ordinate: Zunahme des Beinumfanges in Prozent.

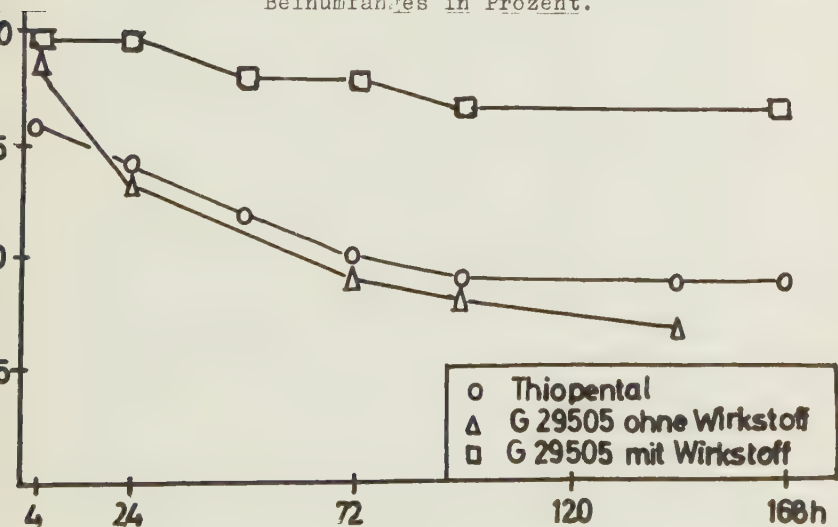


Abb. 2

Motilitätsstörung nach Injektion von Thiopental und G 29505 (2,5 mg/kg 2,5%ig) in die Art. femoralis bei der Ratte. Abscisse: Zeit (h), Ordinate: Grad der Funktionsstörung (vgl. Text).

a) Methodik

Die Untersuchungen wurden an Ratten eines Stammes und beiderlei Geschlechts zwischen 220 und 330 g Gewicht in Gruppen zu je 10 durchgeführt. In Äthernarkose wurde beiderseits die Arteria femoralis freipräpariert und mit einem Seidenfaden angeschlungen. Die Punktion der Arterie erfolgte mit einer Kanüle Nr. 20. Zur Vermeidung einer stärkeren Blutung wurde die Arterie mit dem vorher gelegten Faden so lange gedrosselt, bis nach sicherer Blutstillung die Haut vernäht werden konnte.

Die Folgen der Injektion von wirkstoffhaltiger und wirkstofffreier G 29505 - Emulsion wurden mit denen nach Injektion von Thiopental (Trapanal) verglichen. Die Dosierung erfolgte einheitlich mit 2,5 mg/100 g Ratte als 2,5%ige Lösung. Das linke Bein diente zur Kontrolle, wobei physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde. Das Lösungsmittel von G 29505 und die Kochsalzlösung wurden jeweils in der der erwähnten Dosierung entsprechenden Volumenmenge pro 100 g Ratte injiziert.

Die Veränderungen des Beinumfangs wurden in cm gemessen, wobei mit einem Faden jeweils über dem Kniegelenk der Umfang abgenommen wurde. Die Differenz des Beinumfangs zwischen links und rechts wurde in % Zunahme (Kontrollbein = 100%) angegeben.

Die beobachteten motorischen Funktionsstörungen wurden folgendermaßen bewertet: völlig schlaffe

Lähmung der Pfote = Wert 2, fehlendes Spreizphänomen bei nicht gelähmter Pfote = Wert 1, keine Funktionsveränderungen = Wert 0. Diese Zahlenwertung ist willkürlich und entspricht nicht exakten quantitativen Angaben. Für die statistische Auswertung - Bestimmung des Mittelwertes mit Streuung ($\bar{x}$ und $s_{\bar{x}}$) - wurden diese Zahlen jedoch benutzt. Die Registrierung der Befunde erfolgte erstmals 4 h nach der Injektion, dann alle 24 h bis zu 168 h.

Um die Schädigungen histologisch zu erfassen, wurden die Versuche an Gruppen zu je 6 Tieren wiederholt und jeweils 2 Tiere nach 24, 48 und 120 h getötet. Von der in Formalin fixierten Muskulatur wurden Fettfärbungen (Sudan III) und Haematoxylin-Eosin-Schnitte hergestellt.

b) Kontrollversuche

1. Injektion von Hydroxydion (Viadril[®])

Zur grundsätzlichen Klärung der Frage, welche Schäden nach einer Injektion in die Art. femoralis bei der Ratte entstehen, wurde eine Substanz injiziert, von der bekannt war, daß sie schwerste Gewebsschäden nach intraarterieller Injektion setzt. 5 Tieren wurde Hydroxydion (2,5 mg/100 g Ratte) injiziert. Unmittelbar nach der Injektion trat bei allen Tieren eine blaurote Verfärbung der betroffenen Beine auf, die Pfoten waren völlig gelähmt und wurden nachgeschleppt. Histologisch erwies sich die ge-

samte Muskulatur einschließlich des Gefäßbindegewebes als nekrotisch.

2. Ligatur der Art. femoralis

Bei 5 Tieren wurde die Art. femoralis in Höhe der sonst üblichen Punktionsstelle unterbunden. Es kam daraufhin nicht zu Motilitätsstörungen oder Veränderungen des Beinumfangs. Dieser Befund weist auf einen sehr gut funktionierenden Kollateralkreislauf hin.

c) Eigentliche Versuche

1. Thiopental

Thiopental führte unmittelbar nach der Injektion zu einer deutlichen Funktionsstörung. Nach 4 h war nur 1 Tier von 10 unversehrt, während 7 eine völlig gelähmte Pfote hatten und 2 die Zehen nicht spreizen konnten. Bis zu 96 h trat eine signifikante Besserung auf, die jedoch bis zu 168 h nicht weiter zunahm. Zu diesem Zeitpunkt waren 4 Tiere unversehrt, 3 hatten eine Parese und 3 konnten die Zehen nicht spreizen. Mit der Funktionsstörung nach der Injektion entwickelte sich rasch eine teigige Schwellung des Beines, die nach 24 h ihr Maximum erreichte und sich nach 72 h bis unter 1% zurückgebildet hatte.

2. Emulsion G 29505 ohne Wirkstoff

Der Grad der Funktionsstörung nach Injektion des Emulgators entspricht der nach Thiopental. Nach 4 h hatten von 10 Tieren 9 schlaff gelähmte Pfoten, bei einem Tier fehlte das Spreiz-

phänomen der Zehen. Die Rückbildung bis zu 144 h erfolgte im gleichen Ausmaß wie nach Thiopental. Von 10 Tieren waren 5 unversehrt und 2 noch gelähmt, 3 konnten die Zehen nicht spreizen. Die Schwellung der Beine erreichte ebenfalls etwa den gleichen Grad wie nach Thiopental, während die Rückbildung etwas verzögert erfolgte.

3. Emulsion G 29505 mit Wirkstoff

Der Grad der Funktionsstörung und das Ausmaß der Rückbildung lag sowohl im Vergleich mit dem Emulgator als auch mit Thiopental signifikant höher. 4 h nach Injektion waren 9 von 10 Tieren gelähmt und nur 1 Tier unversehrt. Nach 168 h waren neben einem unversehrten Tier 7 noch gelähmt, 2 zeigten noch kein Spreizphänomen der Zehen. Die Schwellung war in ihrem Maximum nicht signifikant unterschieden, jedoch bildete sie sich signifikant langsamer zurück als nach Emulgator und Thiopental.

d) Histologischer Befund

Die Schädigung trifft primär das Kapillargefäßsystem und erst sekundär die Muskulatur bzw. das Bindegewebe. Ein qualitativer Unterschied nach den einzelnen Substanzen konnte nicht festgestellt werden. Ein quantitativer Unterschied ist jedoch insofern nachweisbar, als besonders nach G 29505 (wirkstoffhaltige Emulsion) größere Abschnitte der Nekrose an-

heimfallen, ein Hinweis darauf, daß größere Gefäße (Arteriolen) geschädigt wurden und deren abhängiges Gewebe zugrunde ging. Nach 24 h überwiegt, besonders nach Thiopental, ein massives eiweißreiches Ödem, das die Muskelfasern auseinander drängt. In den Kapillaren, Arteriolen und Venolen liegen Plasmathromben. Die Gefäßwände zeigen verschiedenste Stadien der Schädigung, von hyaliner Verquellung und vakuoliger Degeneration bis zur völligen Wandnekrose. Die Muskelfasern verlieren ihre Querstreifung; sie gehen teils wachstartig, teils vakuolig zugrunde. Das gesamte betroffene Gebiet ist leukozytär-granulozytär infiltriert.

Nach 24 h setzen bereits aus den erhaltenen Abschnitten, speziell in den Infarkttrandgebieten, reparative Vorgänge ein: lympho-, plasmo- und histiozytäre Zellinfiltration und beginnende Kapillarsprossung. Zu späteren Zeitpunkten (120 h) finden sich dann deutliche Demarkationen der Infarktgebiete sowie ein Granulationsgewebe mit zahlreichen Riesenzellen.

F. E r g e b n i s s e

Das 2-Methoxy-4-allyl-phenoxyessigsäure-N,N-diäthylamid ist ein neuartiges, barbituratfreies Injektionsnarkoticum von ungewöhnlich kurzer Wirkungsdauer und als solches vornehmlich für ambulante, zeitlich sicher zu überblickende Eingriffe (Repositionen, Wundrevisionen, Abszeßspaltungen, Probeexcisionen usw.) geeignet. Im klinischen Betrieb empfiehlt sich seine Anwendung bei schmerzhaften Untersuchungen, Punktionen, Verbandwechsel und ähnlichen, die Psyche belastenden Eingriffen, ohne daß die Arbeitsroutine einer Station dadurch gestört wird.

Im Gegensatz zu anderen Untersuchern (HUTSCHENREUTER, JUST u.a.) bestehen wir wie bei den übrigen Anaesthesieverfahren auf der Einhaltung einer mehrstündigen Nahrungskarenz, da während der starken initialen Hyperventilation der Glottisreflex keinen sicheren Schutz vor Aspiration bietet.

Eine Prämedikation zur Prophylaxe vasovagaler Reflexe wird von den meisten Autoren bei alleiniger Anwendung von G 29505 bzw. Estil^R für überflüssig gehalten. Dagegen haben unsere klinischen Erfahrungen gelehrt, daß auf die wirksame, d.h. rechtzeitige Gabe eines Vagolyticums keinesfalls verzichtet werden sollte. Allein durch Aspiration von Speichel während der Hyperventilationsphase kann es zu bedrohlichen Reflexabläufen kommen.

Die Injektion des neuen Mittels erfordert eine sorgfältige Technik. Vor allem ist auf eine exakt intravenöse Lage der Kanüle zu achten. Durch Verwendung kurzgeschliffener, scharfer Nadeln lassen sich Intimaverletzungen und intramurale Einspritzungen verhindern. Mitchell-Nadeln, stumpfe Kanülen und solche mit Widerhaken fördern die Entstehung örtlicher Thrombosen. Versehentliche paravenöse Injektionen werden besser toleriert als nach Thiopental und sind anscheinend ohne Einfluß auf die Entstehung vom Thrombosen. Dagegen muß die intraarterielle Injektion strikt vermieden werden, da sie schwerste Durchblutungsstörungen im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie zur Folge hat. Seit Einführung des Estil^R vor einem Jahr sind bereits 12 Fälle von Unterarmamputationen nach versehentlicher intraarterieller Injektion bekannt geworden (PERRET).

Die Dosierung richtet sich nach Alter und Zustand des Patienten. Beim Erwachsenen erreicht man mit einer Initialdosis von 5 mg/kg Körpergewicht im allgemeinen für 1 - 3 min das Toleranzstadium. Alte und kachektische Patienten sprechen schon auf geringere Mengen gut an. Bei Kindern ist die Dosierung schwierig; fest steht jedoch, daß sie im Vergleich zum Erwachsenen deutlich höher liegt.

Neben der Dosis/kg ist die Dosis/Zeiteinheit von größter Bedeutung. Das Mittel soll zügig ("im Schuß") injiziert werden, also etwa 50 mg (= 1 ml) in 2 sec. Beträgt die Injektionsgeschwindigkeit weniger als die Hälfte (z.B. 50 mg in 5 sec), so ist nach den vorliegenden Berichten mit initialen Exzitationerscheinungen zu rechnen. Ob die

Häufigkeit der von uns beobachteten besonderen Störungen des Narkoseablaufes durch noch höhere Injektionsgeschwindigkeit hätte reduziert werden können, sei dahingestellt. Auch zur Erreichung des Narkosestadiums III/1-2 (Guedel) spielt die Dosis/Zeiteinheit eine Rolle. Eine höhere Dosierung bei langsamerer Injektion führt nicht zum chirurgischen Toleranzstadium, da infolge des äußerst raschen Abbaus der Substanz zu einem inaktiven Metaboliten die erforderliche Blutkonzentration nicht erreicht wird.

Ergibt sich die Notwendigkeit, den Eingriff zeitlich zu verlängern, so kann mit halber Initialdosis nachinjiziert werden. Wegen des jeweils sehr raschen Abbaus läßt sich dann aber die Narkose nicht so gleichmäßig steuern wie mit einem Barbiturat. JUST erreichte durch fraktionierte Gaben von insgesamt 1050 mg eine Narkosedauer von 35 min. Es ist bemerkenswert, daß auch nach Reinjektionen eine - meist kürzere - Hyperventilationsphase auftritt. Ihr Ausbleiben wird als erstes Anzeichen einer Kumulation gedeutet.

Der Übergang auf andere Narkotica ist möglich, aber in der poliklinischen Ambulanz kaum erforderlich. DUNDEE empfiehlt, die Hyperventilationsphase zur raschen Anflutung von Lachgas auszunutzen, warnt aber wegen der Gefahr einer Überdosierung vor der gleichzeitigen Anwendung eines so stark und schnell wirkenden Mittels wie Halothan. Auch die Kombination mit Äther ist nicht lohnend, da bei der langen Anflutungszeit die Wirkungsdauer von G 29505 nicht ausreicht.

Zur Durchführung von Langnarkosen mittels Dauertropfinfusion ist die Substanz wegen ihres rapiden Abbaus im Organismus nicht geeignet.

Der Ablauf der G 29505 - Narkose ist typisch: Der Schlaf tritt binnen weniger Sekunden ein. Initiale Exzitationerscheinungen sind selten. Die Narkosedauer beträgt 3 - 5 min, die der völligen Analgesie meist nur 1 - 2 min. Die periphere Muskelentspannung ist nicht optimal, aber z.B. für die Reposition einer Schultergelenkluxation ausreichend. Unmittelbar nach dem Erwachen, das ebenso schlagartig wie das Einschlafen erfolgt, sind die Patienten zeitlich wie örtlich orientiert. Die Amnesie ist vollständig. Postnarkotische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen treten nur vereinzelt auf.

Die Verkehrsfähigkeit, die schon dem äußeren Aspekt nach nicht beeinträchtigt erscheint, kann durch Reaktionsteste objektiviert werden. Dabei ergeben sich meist schon 5 min nach Beendigung des Eingriffes normale Resultate. JUST und KLEIN hatten bereits früher mit Hilfe der Nystagmographie nachgewiesen, daß das unwillkürliche Reaktionsvermögen nach G 29505 binnen weniger Minuten, nach kurzwirkenden Barbituraten dagegen nicht vor Ablauf von 2 Stunden wiedererlangt wird. Dennoch sollte auch nach einer G 29505 - Narkose während der ersten Stunden die Führung von Fahrzeugen grundsätzlich abgelehnt werden. Ein Patient, der nach einer Narkose auf der Heimfahrt einen Unfall verursacht, wird sich stets

auf die Nachwirkungen der Narkotica berufen und den verantwortlichen Arzt in Haftpflichtansprüche verwickeln können.

Der Kreislauf verhält sich im allgemeinen stabil. Aufgrund der elektrobاليستographischen Untersuchungen von EGGER et al., die gezeigt haben, daß Phenoxyessigsäureamid-Derivate zu einem Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes mit gleichzeitiger Zunahme des Herzminutenvolumens führen, muß bei Patienten mit rigidem, nicht mehr anpassungsfähigen Gefäßsystem mit der Möglichkeit eines akuten Kreislaufversagens gerechnet werden. Kürzlich hat BERKEL einen Fall mitgeteilt, in dem nach üblicher zügiger Injektion von 200 mg Estil bei einer 69jährigen Diabetikerin ein Herzstillstand auftrat, der trotz endotrachealer Intubation und Sauerstoffbeatmung nicht zu beheben war.

Besonders frappierend und für ein Injektionsnarkoticum neuartig ist das Verhalten der Atmung. Im Gegensatz zu dem atemdepressorischen Effekt der Barbiturate kommt es zu einer deutlichen Stimulierung der Atemtätigkeit, sodaß die Sauerstoffversorgung auch bei bloßer Luftzufuhr niemals gefährdet ist. Daher wird das Mittel auch von Kindern und Greisen, bei denen man bekanntlich mit der Anwendung von Barbituraten äußerst zurückhaltend sein muß, gut vertragen. Auch bei Asthmatikern wirkt sich der Hyperventilationseffekt günstig aus. Bei Diabetikern fällt die nach Barbituratgaben oft verhängnisvolle Kettenreaktion Hyperkapnie - Sympathikusreiz - Adrenalinausschüttung - Blutzuckeranstieg fort (PFLÜGER).

Nach FEURSTEIN, KITTEL u.a. stellen geburtshilfliche Operationen, die wegen intrauteriner Asphyxie des Kindes vorgenommen werden, eine besonders lohnende Indikation dar. Wie gasanalytische Untersuchungen des Nabelschnurblutes gezeigt haben, erfolgt parallel zur Hyperventilation der Mutter im kindlichen Blut ein Ausgleich der CO_2 -Übersättigung und eine Zunahme der O_2 -Spannung, ohne daß jedoch intrauterin eine Stimulierung der Atmung beim Foeten eintritt. Allerdings ist nach Entwicklung des Kindes eine rasche Pharynx- und Trachealtoilette erforderlich, da die Aspirationsgefahr größer ist als bei Narkosemethoden, die mit einer Atemdepression einhergehen.

Unsere Beobachtung, daß Phenoxycyessigsäurediäthylamid das Auftreten epileptischer Anfälle begünstigt, wird von anderen Autoren bestätigt. Fälle von zentraler Krampfbereitschaft stellen somit eine relative Kontraindikation dar. Im Gegensatz dazu haben pharmakologische Untersuchungen (BÜCH) ergeben, daß G 29505 bei verschiedenen Tierspecies antikonvulsiv wirkt.

Die Angaben über die Häufigkeit von Venenirritationen divergieren in der Literatur ganz beträchtlich, was zweifellos mit der Art der klinischen Beobachtung und Bewertung zusammenhängt. DUNDEE, einer der kritischsten Prüfer, sah bei Verwendung von G 29505 / R 2041 bisher die höchste Thromboserate (Tabelle 5).

	Anzahl der Fälle	Thrombosen			
		örtl.	fort-	ins-	Pro-
		Fälle	gel.	ges.	zent
Methohexital (2%ig)	597	-	-	23	4
Thiopental (5%ig)	267	-	-	16	6
G 29505/R 2041 (5%ig)	58	15	7	22	38
G 29505/R 2041 (2,5%ig)	41	14	8	22	54
G 29505/R 2041 insgesamt	99	29	15	44	44

Tabelle 5

Thrombosehäufigkeit nach DUNDEE
(nur absolute Undurchgängigkeit
des Gefäßes wurde als Thrombose
klassifiziert).

Bezüglich des Estil^R sind die Angaben optimistischer. So fand JUST bei 211 Patienten 6mal Venenirritationen (rd. 3%), wobei es nur in einem Falle zu einer Reaktion vom Range einer Thrombophlebitis kam, während in den übrigen 5 Fällen blande Thrombosierungen der zur Injektion benutzten Vene vorlagen. Andere Autoren (GOHRBANDT, HUTSCHENREUTER) geben die Komplikationsquote mit weniger als 1% an. DOENICKE dagegen mußte Estil nach Erprobung an 50 Patienten aus dem Ambulanzbetrieb zurückziehen, nachdem in über 80% (!) der Fälle Venenentzündungen aufgetreten waren. Um den Wirkstoff nach der Injektion länger in Lösung zu halten und damit die Venenverträglichkeit zu verbessern, sind die Hersteller des Estil^R in letzter Zeit generell dazu übergegangen, die Konzentration des Lösungsvermittlers (α -Naphthylelessigsäure) auf 15% zu erhöhen, wodurch allerdings dessen hämolysierende Wirkung noch verstärkt wird.

Um festzustellen, ob das Narkoticum die Funktion lebenswichtiger Organe beeinflusst, haben JUST u.a. eine Reihe von Laboratoriumsuntersuchungen vor, während und nach Estil - Narkosen durchgeführt. Dabei konnten Blutzuckersteigerungen, wie sie von der Barbiturat-Narkose bekannt sind, nicht gefunden werden. Die Serumlabilitätsproben fielen normal aus, der Reststickstoff blieb unverändert. Für einen grobhemolytischen Effekt des Narkoticums oder seiner Lösungsmittel ergab sich kein Anhalt. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten war nicht herabgesetzt, die Hämoglobinkonzentration im Serum überstieg niemals 0,03 - 0,05 g%. Entsprechende Harnuntersuchungen (Benzidinprobe, Hämoglobinnachweis) verliefen negativ. Die regelmäßig zu beobachtende geringe Hyperkaliämie wird dennoch am ehesten durch Freisetzung von Kalium aus hämolysierten Erythrozyten zu erklären sein.

Bei dem Versuch, durch fraktionierte Nachinjektion von Estil die Narkosedauer beliebig zu verlängern, sind bisher 6 Fälle von postnarkotischer Anurie bekannt geworden, davon einer mit tödlichem Ausgang. Es steht zur Diskussion, ob die hämolysierende Wirkung des neuerdings in höherer Konzentration verwendeten Lösungsvermittlers (α -Naphthylessigsäure) für diese Komplikation verantwortlich zu machen ist. Aus den Untersuchungen von WILLENEGGER ist bekannt, daß schon Spuren von freiem Hämoglobin in der Blutbahn genügen, um schwerste Störungen der Nierentätigkeit hervorzurufen.

G. Diskussion und Folgerungen

Trotz aller Vorteile der kurzwirkenden Barbiturate wird in jüngster Zeit immer mehr vor einer kritikalosen Anwendung in der Ambulanz durch wenig Erfahrene gewarnt, da immer wieder Komplikationen, ja schwere Zwischenfälle vorkommen.

In erster Linie ist dafür der atemdepressorische Effekt der Barbiturate verantwortlich zu machen. Hinzu kommen parasymphathikomimetische Wirkungen, sodaß bei Operationen in bestimmten Körperregionen pathologische Reflexabläufe ausgelöst werden können. Schließlich ist die Anwendung der bisher verfügbaren Kurznarkotica selbst bei optimaler Steuerung mit einem Nachschlaf verbunden, wodurch der reibungslose Ablauf des poliklinischen Betriebes nicht unwesentlich gestört wird.

Diese Nachteile rechtfertigen die Forderung nach neuen, schonenderen und ungefährlicheren Narkosemitteln.

Von allen, in den letzten Jahren unter diesem Aspekt untersuchten Verbindungen kommen die Phenoxyessigsäureamid-Derivate dem Ideal eines intravenösen Kurznarkoticums am nächsten. Das von uns unter der Versuchsbezeichnung G 29505 Fa. J.R.Geigy A.G., Basel) geprüfte 2-Methoxy-4-allyl-phenoxyessigsäure-N,N-diäthylamid vereint in sich alle Vorteile der bisher bekannten

intravenösen Kurznarkotica, ohne mit deren Hauptnachteilen - Atemdepression, vagaler Effekt, Nachschlaf - behaftet zu sein.

Besonders eindrucksvoll ist die initiale Hyperventilation, deren Entstehungsmechanismus im einzelnen noch nicht geklärt ist, die kurze, subjektiv angenehme Erholungszeit und die rasche Wiederherstellung der Verkehrsfähigkeit.

Die kurze Wirkungsdauer von nur 3 - 5 min reicht für die meisten kleineren chirurgischen Eingriffe aus. Von der Möglichkeit, die Narkose durch Reinjektionen zu verlängern, sollte nur in Ausnahmefällen Gebrauch gemacht werden, da nach höheren Estil-Dosen Störungen der Nierenfunktion beobachtet wurden.

Die - einerseits erwünschte - Forcierung der Atemtätigkeit bedeutet jedoch gleichzeitig eine partielle Gefahr, da sie eine Aspiration begünstigt. Auch beim nüchternen Patienten können während dieser Phase durch bloße Speichelaspiration bedrohliche Vagusreflexe ausgelöst werden. Eine vagolytische Prämedikation ist daher unerlässlich. Kommt es dennoch zu Zwischenfällen, muß unverzüglich eine wirksame Sauerstoffbeatmung durchgeführt werden können. Auf Grund dieser Forderung gehören auch die Phenoxyessigsäureamid-Derivate - wie die Barbiturate - nur in die Hand des anästhesiologisch geschulten Arztes.

Als weitere unangenehme Begleiterscheinung treten Venenirritationen - vom bloßen Intimaschmerz bis zur vollständigen Thrombosierung und fortgeleiteten Thrombophlebitis - auf. Ein abschließendes Urteil über das Ausmaß und die klinische

Bedeutung dieser Komplikationen ist noch nicht möglich, da die Angaben der einzelnen Untersucher beträchtlich differieren. Auch in Zukunft wird das Hauptaugenmerk auf das Problem der Gefäßverträglichkeit zu richten sein, damit es gelingt, das Präparat in einer Form herauszubringen, die die letzte Freizügigkeit in der klinischen Anwendung gestattet.

H. Zusammenfassung

Es wurden Untersuchungen angestellt über ein neuartiges, barbitursäurefreies Injektionsnarkoticum von sehr kurzer Wirkungsdauer, das als Phenoxyessigsäureamid-Derivat einer in der Anaesthesiologie bisher unbekannten Stoffklasse angehört.

Nach eingehender Kritik der bisher gebräuchlichen intravenösen Kurznarkotica, die fast ausschließlich Barbitursäure-Abkömmlinge sind, werden die chemischen und pharmakodynamischen Charakteristika der neuen Verbindung geschildert. Diese ist als Versuchspräparat G 29505 der Fa. J.R. Geigy A.G. Basel (Lösungsvermittler: Lecithin als Emulgator) und als Versuchspräparat Estil der Fa. Rudolf Reiss Berlin (Lösungsvermittler: α -Naphthyl-essigsäure) erhältlich*.

In eigenen Untersuchungen wurde zur Frage der klinischen Anwendbarkeit Stellung genommen.

An Hand von 50 klinischen Fällen wurde insbesondere die Dauer der narkotischen Wirksamkeit und postnarkotischen Erholungszeit, der Einfluß auf Atmung, Blutdruck und Puls sowie die Häufigkeit von Venenirritationen und anderen Komplikationen registriert.

Im Tierexperiment wurde die Gefäßverträglichkeit der Substanz und ihrer Lösungsvermittler getestet.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß das neue Narkoticum gegenüber den Barbituraten zwei ent-

* Ich danke beiden Firmen für die freundliche Überlassung der Versuchsmengen.

scheidende Vorteile aufweist: den stimulierenden Einfluß auf die Atemtätigkeit und die rasche Wiederherstellung der Straßenfähigkeit.

Neben diesen Vorteilen besitzt das Mittel in der vorliegenden Form eine Reihe von Nachteilen, die eine routinemäßige Anwendung - insbesondere durch den Nichtanaesthesisten - vorerst verbieten:

1. Die Gefäßverträglichkeit ist so schlecht, daß auch bei exakt intravenöser Lage der Kanüle in bis zu 80% der Fälle Venenirritationen in Kauf genommen werden müssen. Die versehentliche intraarterielle Injektion führt zu schwersten Durchblutungsstörungen im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie. Inzwischen sind - 1 Jahr nach Einführung des Estil - bereits 12 Fälle von Unterarmamputationen nach versehentlicher intraarterieller Injektion bekannt geworden.
2. Die Kreislaufwirkung der Phenoxyessigsäureamid-Derivate - Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes mit reaktiver Zunahme des Herzminutenvolumens - kann bei gefährdeten Patienten zu einem akuten Kreislaufversagen führen, wie ein kürzlich mitgeteilter tödlicher Narkosezwischenfall nach Anwendung von Estil bei einer 69jährigen Diabetikerin gezeigt hat.
3. Die nach zu häufigen Nachinjektionen von Estil beobachteten Nierenschädigungen (6 Fälle,

davon einer mit letalem Ausgang) sind möglicherweise auf die hämolysierende Wirkung des Lösungsvermittlers (α -Naphthylelessigsäure) zurückzuführen.

Diese Gefahren haben die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft am 10. Februar 1962 veranlaßt, der Herstellerfirma des Estil^R zu empfehlen, das Mittel vorläufig aus dem Handel zu ziehen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Beaufort, Ch.: Ann. Univ. Saraviensis Med.
6, 216 (1958)
- Berkel, H.A.: Ein tödlicher Narkosézwischen-
fall bei Phenoxxyessigsäure-
amid
Anaesthesist 1962 (im Druck)
- Boureau, J.: Anesth. et Analg. 15, 869 (1958)
16, 1061 (1959)
- Bourne, J.G., and Anaesthesist 4, 158 (1955)
H.J. Morton:
- Brazier, M.A.B., and Neuropharmacology 107
H.A.Abramson: New York: Josiah Mary Jr.
Foundation 1955
- Brodie, B.B., J. Pharm. and Exper. Thar.
E. Bernstein and 105, 421 (1952)
L.C.Mark:
- Brodie, B.B., Curr. Res. Anesth. and Analg.
J.J.Burus, 31, 145 (1952)
P.A.Lief and
E.M.Papper:
- Büch, O.: Arch. int. Pharmacodyn.
114, 439 (1958)
Anaesthesist 7, 199 (1958)
- Bumm, R.: Klin. Wschr. 1927, 725
- Burkhardt, L.: Münch. med. Wschr. 1909, 2365
- Cattaneo, A.D.: Anaesthesist 8, 177 (1959)
Acta anesth.(Padova) 10, 191 (1959)
- Delay, J., Ann. méd.-psych. 115, 768 (1957)
J.Thuillier et
R.Sadoun:

- Deligné, P.,
u. David et
J. Talairach: Anesth. et Analg. 16, 1012 (1959)
- Doenicke, A.: Persönl. Mitteilung (1961)
- Dundee, J.W.: Intravenous Anaesthesia.
In General Anaesthesia.
London: Butterworth & Co. 1960
- Charakteristika bei intra-
venöser Narkoseeinleitung
Anaesthesist 1962 (im Druck)
- Dundee, J.W.,
G.W. Black and
R.C. Hamilton: Report on emulsion form of
G 29505 (1960)
Unveröffentlicht
- Dundee, J.W., and
R.C. Hamilton: Brit. J. Anaesth. 33, 230 (1960)
- Dundee, J.W., and
J. Moore: Brit. J. Anaesth. 32, 369 (1960)
- Eger, W.,
R. Frey und
K.H. Weis: Elektrobاليستographische Kreis-
laufanalysen während der
G 29505-Narkose.
Anaesthesist 1962 (im Druck)
- Feurstein, V.: Die intravenöse Narkose.
In Lehrbuch der Anaesthesio-
logie. Berlin - Göttingen -
Heidelberg: Springer 1955
- Anaesthesist 6, 177 (1957)
- Frey, R.: ~~Langenbecks~~ Arch. u. Dtsch.
Z. Chir. 282, 177 (1955)
- Minerva Anest. (Torino)
24, 354 (1958)
- Frey, R., und
K.J. Herrmann: Anaesthesist 6, 170 (1957)
- Froněk, A., and
Z. Piša: Brit. J. Anaesth. 28, 366 (1956)
- Gohrbandt, E., und
E. Bauers: Zbl. f. Chir. 86, 879 (1961)

- Henschel, W.F., und O.Just: Anaesthesist 6, 174 (1957)
- Herrmann, K.J.: Inaug. Diss. Heidelberg 1958
- Hitzenberger, G., und K.Klein: Wien. med. Wschr. 108, 504 (1958)
- Höller, H., A.Lindner und E.Stocklaska: Wien. med. Wschr. 108, 507 (1958)
- Holtz, P.: Pharmak. u. toxikol. Prüfung von RR 53 (1961)
Unveröffentlicht
- Horatz, K.: Anaesthesist 9, 136 (1960)
- Huguenard, P.: Anesth. et Analg.16,952(1959)
- Hutschenreuter, K.: Med. Mschr. 15, 578 (1961)
- Junod, M.: Anesth. et Analg.16,1057(1959)
- Just, O.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 289, 90 (1958)
- Just, O., W.F.Henschel, W.Nüssgen und F.Paul: Chirurg 32, 121 (1961)
- Kern, E.: Anesth. et Analg.16,942(1959)
- Kittel, E., O.Müller-Plathe u. E.Schmolling: Klin. Wschr. 39, 911 (1961)
- Klein, R.: Ber. Jahreskongr. Dtsch. Ges. Gerichtl. Med., Zürich (1958)
- Kreuscher, H.: Zwischenbericht über die bisherigen Erfahrungen mit dem intravenösen Narkoticum G 29505 (1961).
Unveröffentlicht.
- Mayrhofer, O.: Anaesthesist 9, 181 (1960)
- Meerloo, J.A.M.: Werking van barbituraat-verbindingen.
Amsterdam: J.Paris 1932

- Mercier, J. et al.: Anesth. et Analg. 16, 979 (1959)
- Nishimura, N.: Far East J. Anesth. 2, 116 (1958)
- Oré, P.C.: zit. n. B. Johnson: Intravenous Anaesthesia. In Modern Practice in Anaesthesia. London: Butterworth & Co. 1949
- Peck, C.H., und S.J. Meltzer: zit. n. B. Johnson: Intravenous Anaesthesia. In Modern Practice in Anaesthesia. London: Butterworth & Co.
- Perret, W.: Med. Klin. 10, 403 (1959)
Med. Klin. 1962 (im Druck)
- Pflüger, H.: Med. Welt 13, 649 (1961)
Chirurg 32, 204 (1961)
- Pulver, R.: Anaesthesist 6, 164 (1957)
- Pulver, R., und F. Litvan: Arzneimittel. Forsch. 10, 111 (1960)
- Rapp, G.: Inaug. Diss. Heidelberg 1957
- Rook, J.R.: Lancet 1952 I, 1202
- Simmer, H., I. Simmer und H. Beck: Arzneimittel. Forsch. 10, 153 (1960)
- Soehring, K.: Med. Klin. 50, 1671 (1955)
Langenbecks Arch. klin. Chir. 289, 86 (1958)
- Swerdlow, M.: Brit. J. Anaesth. 33, 104 (1961)
Anaesthesist 10, 302 (1961)
- Theobald, W., und R. Domenjoz: Arzneimittel. Forsch. 9, 285 (1959)

Thuillier, J.: Anesth. et Analg. 16, 966 (1959)
 Thuillier, J., und Anaesthesist 6, 163 (1957)
 R.Domenjoz: Anesth. et Analg. 15, 853 (1958)
 Wagner, W.: Ärztl. Praxis 4, Heft 15 (1952)
 Weimann, H.: Münch. med. Wschr.
103, 1691 (1961)
 Weis, K.H., und Ber. Kongr. Dtsch., Österr. u.
 F.Fischer: Schweiz. Ges. f. Anaesth.,
 Genf (1961)
 Chirurg 1962 (im Druck)
 Klin. Wschr. 40, 205 (1962)

Herrn Prof. Dr. R. Frey bin ich für die Überlassung des interessanten und aktuellen Themas sowie für wertvolle Ratschläge und Literaturhinweise sehr zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 9. Mai 1924 wurde ich als Sohn des Treuhänders Paul Osterkamp und seiner Ehefrau Cornelia geb. Nehlen in Kleve/Nrh. geboren.

Dort besuchte ich die Volks- und die Oberschule und bestand am 25. März 1942 die Reifeprüfung.

Nach dreijährigem Kriegsdienst begann ich 1946 mit dem Studium der Medizin. In den vorklinischen Semestern war ich in Bonn, in den klinischen in Tübingen und Düsseldorf immatrikuliert. Nach Abschluß des medizinischen Staatsexamens erhielt ich am 31. Oktober 1952 die Bestallung als Arzt.

Die Pflichtassistentenzeit leistete ich an der II. Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf ab. Anschließend war ich ein Jahr am Max Planck - Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg tätig. Von 1956 - 1959 widmete ich mich dem Studium der Soziologie an der Universität Köln.

Seit 15. Juli 1959 gehörte ich der Medizinischen Universitätspoliklinik Heidelberg, seit 1. Februar 1961 der Anaesthesieabteilung der Universitätskliniken Mainz als wissenschaftlicher Assistent an.

